

Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως σε ασθενή με μετεγχειρητικό υποπαραθυροειδισμό**Χ. Δολαψάκης, Κ. Μηλάκη, Μ. Μπαχλιτζανάκη**

Παθολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο-Κέντρο Υγείας Ιεράπετρας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως ή σύνδρομο ασβεστίου-αλκάλεως περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν σχεδόν 80 χρόνια σε ασθενείς που ελάμβαναν υπέρμετρες ποσότητες γάλακτος και ασβεστίου για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους. Σήμερα αποτελεί την 3η αιτία υπερασβεστιαμίας, μετά τον πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό και την υπερασβεστιαμία του καρκίνου, λόγω του μεγάλου αριθμού ασθενών που λαμβάνουν σκευάσματα ασβεστίου και βιταμίνης D για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης. Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς με μετεγχειρητικό υποπαραθυροειδισμό υπό θεραπεία υποκατάστασης με ανθρακικό ασβέστιο και αλφα-καλσιδόλη, ο οποίος εμφάνισε σοβαρή υπερασβεστιαμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και μεταβολική αλκάλωση, δηλαδή την χαρακτηριστική τριάδα του συνδρόμου.

Λέξεις ευρετηρίου: σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως, υποπαραθυροειδισμός

Παραπομπή

Χ. Δολαψάκης, Κ. Μηλάκη, Μ. Μπαχλιτζανάκη. Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως σε ασθενή με μετεγχειρητικό υποπαραθυροειδισμό. Περιγραφή περίπτωσης. Επιστημονικά Χρονικά 2014;19(2): 184-189.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως, το οποίο χαρακτηρίζεται από την τριάδα υπερασβεστιαμίας, νεφρικής ανεπάρκειας και μεταβολικής αλκάλωσης, αποτελεί σήμερα την 3η αιτία υπερασβεστιαμίας, μετά τον υπερπαραθυροειδισμό και την υπερασβεστιαμία του καρκίνου. Αυτή η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου τα τελευταία χρόνια, οφείλεται στον μεγάλο αριθμό ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με σκευάσματα ανθρακικού ασβεστίου και βιταμίνης D για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης και για τον δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό της χρόνιας νεφρικής

ανεπάρκειας. Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς με μετεγχειρητικό υποπαραθυροειδισμό μετά από αφαίρεση καρκινώματος λάρυγγα, ο οποίος ελάμβανε θεραπεία υποκατάστασης με ανθρακικό ασβέστιο και αλφα-καλσιδόλη και εμφάνισε απειλητική για τη ζωή υπερασβεστιαμία ως αποτέλεσμα του συνδρόμου.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ανδρας 76 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω αδυναμίας, καταβολής και εμέτων από διημέρου.

Ο ασθενής είχε ατομικό αναμνηστικό πλακώδους, τοπικά εκτεταμένου

υποεπιγλωττιδικού καρκινώματος λάρυγγα, χωρίς λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση, το οποίο αντιμετωπίστηκε με ολική λαρυγγεκτομή προ δμήνου, ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία. Έφερε μόνιμη τραχειοστομία, και, ως αποτέλεσμα της χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκινώματος, παρουσίασε υποπαραθυρεοειδισμό και έλαμβανε θεραπεία υποκατάστασης με 2gr ημερησίως γλυκονικού και ανθρακικού ασβεστίου, 2mg αλφακαλσιδόλης και 75mg λεβοθυροξίνης.

Κατά την κλινική εξέταση παρουσίαζε απίσχνανση, μειωμένη σπαργή δέρματος και έντονη αδυναμία, με θερμοκρασία 36.8, σφύξεις 95/min και αρτηριακή πίεση 100/70 mm Hg. Ήταν προσανατολισμένος, ικανός να εκτελεί εντολές, χωρίς εστιακά νευρολογικά σημεία ή αυχενική δυσκαμψία. Δεν ανέφερε εμπύρετο, θωρακικό ή κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, διαταραχές κενώσεων ή δυσουρικά ενοχλήματα. Η κλινική εξέταση δεν ανέδειξε οιδήματα κάτω άκρων, οργανομεγαλία ή ψηλαφητή λεμφαδενοπάθεια, ενώ το ΗΚΓ ήταν φυσιολογικό.

Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Cr 1.7 mg/dl, ενώ σε εργαστηριακό έλεγχο προ μηνός ήταν 0.7 mg/dl), σοβαρή υπερασβεστιαμία (Ca 21.6 mg/dl), ήπια υποφωσφαταιμία (P 2.3 mg/dl) και μεταβολική αλκάλωση (pH 7.537, HCO₃ 39.7 mEq/l). Ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Ο ασθενής εισήχθη στην παθολογική κλινική και έλαβε ενδοφλέβια ενυδάτωση με διάλυμα 0.9% NaCl (4 λίτρα το πρώτο 24ωρο). Λόγω του ιστορικού του καρκινώματος λάρυγγα, ως πιθανότερη διάγνωση θεωρήθηκε αρχικά η υπερασβεστιαμία του καρκίνου και γι' αυτό το λόγο έλαβε εφάπαξ ενδοφλεβίως 4mg ζολενδρονικού οξέως. Υπήρξε σταδιακή

μείωση των τιμών του ασβεστίου και αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Τα επίπεδα παραθορμόνης (PTH) κατά την εισαγωγή ήταν μειωμένα (3.88 pg/ml, φυσιολογικές τιμές 10-93 pg/ml), εύρημα αναμενόμενο με βάση το ιστορικό υποπαραθυρεοειδισμού, το οποίο όμως δεν μπορούσε να αποκλείσει ως αίτιο υπερασβεστιαμίας την έκκριση του σχετιζόμενου με την παραθορμόνη πεπτιδίου (PTHrP), ιδίως με βάση το ιστορικό του πλακώδους καρκινώματος. Γι' αυτόν τον λόγο πραγματοποιήθηκε αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας, η οποία δεν ανέδειξε υποτροπή της νεοπλασίας, λεμφαδενοπάθεια ή άλλη πρωτοπαθή κακοήθεια. Η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ήταν φυσιολογική, η δερμοαντίδραση Mantoux αρνητική, ενώ δεν υπήρχαν εργαστηριακά ή απεικονιστικά ευρήματα συνηγορούντα υπέρ κοκκιοματώδους νόσου.

Με βάση τα παραπάνω τέθηκε η διάγνωση του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλεως. Ο ασθενής τέθηκε εκ νέου σε θεραπεία υποκατάστασης με ασβέστιο και αλφα-καλσιδόλη με μειωμένη δοσολογία και έλαβε εξιτήριο με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο εργαστηριακός έλεγχος ένα μήνα μετά ήταν φυσιολογικός, ενώ δεν υπήρχαν κλινικά ευρήματα υποτροπής του καρκινώματος λάρυγγα.

ΣΧΟΛΙΟ

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως χαρακτηρίζεται από την τριάδα υπερασβεστιαμίας, νεφρικής ανεπάρκειας και μεταβολικής αλκάλωσης. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1936 σε ασθενείς που λάμβαναν υπέρμετρες ποσότητες γάλακτος και ασβεστίου ως θεραπεία του πεπτικού έλκους. Με την ανακάλυψη των σύγχρονων

θεραπειών έναντι του πεπτικού έλκους, η συχνότητα του συνδρόμου μειώθηκε. Το 1985 το σύνδρομο θεωρούνταν ως αίτιο του 1% των περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας. Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια η συχνότητα εμφάνισής του αυξήθηκε σημαντικά και σήμερα αποτελεί την 3η αιτία υπερασβεστιαμίας μετά τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και την υπερασβεστιαμία του καρκίνου.

Αυτή η αύξηση οφείλεται σε τρεις παράγοντες: (α) στην ευρεία χρήση σκευασμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης, (β) στη χρήση του ανθρακικού ασβεστίου στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και, (γ) στην ύπαρξη πολυάριθμων σκευασμάτων που περιέχουν ασβέστιο όπως αντιόξινων, βιταμινών και συμπληρωμάτων διατροφής.

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου είναι περίπλοκη. Βασικό χαρακτηριστικό είναι η εμφάνιση υπερασβεστιαμίας, παρά την απουσία έκδηλης διαταραχής των κύριων ορμονών ομοιόστασης του ασβεστίου, της παραθορμόνης και της καλσιτριόλης.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μία αύξηση της ποσότητας του προσλαμβανόμενου ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα μείωση της εντερικής του απορρόφησης και αύξηση της νεφρικής του απέκκρισης. Σε ασθενείς με σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως παρατηρείται συνέχιση της εντερικής απορρόφησης και νεφρικής επαναρρόφησης ασβεστίου, παρά την υπερασβεστιαμία. Όμως το γεγονός ότι (α) η ποσότητα του προσλαμβανόμενου ασβεστίου που απαιτείται για να εμφανιστεί το σύνδρομο ποικίλει -έχουν αναφερθεί περιπτώσεις από 4 έως 60 gr ημερησίως, και (β) μόνο μια μειοψηφία ασθενών που λαμβάνει ασβέστιο εμφανίζει το σύνδρομο -

ήδη από την πρώτη του περιγραφή το 1936, φανερώνει ότι στην παθογένεια του συνδρόμου συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες πλην της αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου. Πιθανολογείται ότι βασικό ρόλο έχει η μη πλήρης καταστολή της καλσιτριόλης παρά την υπερασβεστιαμία.

Η υπερασβεστιαμία, εφόσον εμφανιστεί, προκαλεί διαταραχές που οδηγούν στην παραμονή της: αγγειοσπασση του προσαγωγού αρτηριδίου στο νεφρό, με αποτέλεσμα μείωση του GFR, ενεργοποίηση του υποδοχέα ανίχνευσης ασβεστίου (CaSR) στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle, οπότε παρεμποδίζεται η λειτουργία του συμμεταφορέα Na-K-2Cl, με τελικό αποτέλεσμα νατριούρηση και υποογκαιμία. Η υποογκαιμία οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση διττανθρακικών με συνέπεια την αλκάλωση, η οποία με τη σειρά της επιτείνει την υποογκαιμία (μέσω αύξησης της δραστηριότητας του CaSR) και την υπερασβεστιαμία (μέσω ενεργοποίησης ενός καναλιού ασβεστίου στο άπω σωληνάριο και πιθανώς και στο έντερο που οδηγεί σε αύξηση της απορρόφησής του).

Ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου είναι κυρίως οι ηλικιωμένοι, καθώς συχνά λαμβάνουν σκευάσματα που περιέχουν ασβέστιο, φάρμακα που ελαττώνουν τον GFR και διουρητικά (ιδίως θειαζιδικά, τα οποία αυξάνουν τη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου).

Η διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί τον αποκλεισμό των λοιπών αιτιών υπερασβεστιαμίας. Εργαστηριακώς, πέρα από την χαρακτηριστική τριάδα, η παραθορμόνη είναι μειωμένη ή «παραδόξως φυσιολογική». Ο φώσφορος του ορού είναι συνήθως φυσιολογικός ή μειωμένος, λόγω του ότι τα σκευάσματα ανθρακικού ασβεστίου

δρουν ως φωσφορο-δεσμευτικά, ενώ στις παλαιότερες αναφορές του συνδρόμου ο φώσφορος ήταν συνήθως αυξημένος, λόγω της ταυτόχρονης λήψης γάλακτος. Ο προσδιορισμός της καλσιτριόλης δεν είναι βοηθητικός, εκτός εάν υπάρχει υποψία δηλητηρίασης από βιταμίνη D (στην οποία ο φώσφορος αναμένεται αυξημένος). Η καλσιτριόλη έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις του συνδρόμου ανευρίσκεται παραδόξως φυσιολογική παρά την υπερασβεστιαμία.

Η περιγραφόμενη περίπτωση συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειας παρουσιάζει ενδιαφέρον διότι αφορά ασθενή με υποπαραθυρεοειδισμό, στον οποίο ήταν

αναγκαία η εφ' όρου ζωής θεραπεία υποκατάστασης με ανθρακικό ασβέστιο και αλφα-καλσιδόλη. Η απουσία παραθορμόνης έχει ως αποτέλεσμα η ομοιόσταση του ασβεστίου και της βιταμίνης D να εξαρτάται αποκλειστικά από τη δοσολογία υποκατάστασης και ως εκ τούτου ο κίνδυνος διαταραχής της να είναι μεγάλος, θέτοντας τους ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό σε κίνδυνο για την εμφάνιση του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειας. Στην περίπτωση του ασθενούς, παρά την ύπαρξη της χαρακτηριστικής εργαστηριακής τριάδας του συνδρόμου, ήταν αναγκαίο να αποκλειστεί η υπερασβεστιαμία του καρκίνου ως αίτιο της υπερασβεστιαμίας, εξαιτίας του ιστορικού καρκινώματος λάρυγγα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patel AM, Adeseun GA, Goldfarb S. Calcium-alkali syndrome in the modern era. *Nutrients* 2013, 12: 4880-4893.
2. Felsenfeld AJ, Levine BS. Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1: 641-654.
3. Patel AM, Goldfarb S. Got calcium? Welcome to the calcium-alkali syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010, 21: 1440-1443.
4. Grubb M, Gaurav K, Panda M. Milk-alkali syndrome in a middle-aged woman after ingesting large doses of calcium carbonate: a case report. *Cases Journal* 2009, 2:8198.
5. Tal A, Powers K. Milk-alkali syndrome induced by 1,25(OH)₂D in a patient with hypoparathyroidism. *J Natl Med Assoc* 1996, 88: 313-314.
6. Fernandez-Garcia M, Vazquez L, Hernandez JL. Calcium-alkali syndrome in post-surgical hypoparathyroidism. *QJM* 2012, 105: 1209-1212.

Milk-alkali syndrome in a patient with postoperative hypoparathyroidism**Christodoulos Dolapsakis, Kalliopi Milaki, Maria Bachlitzanaki**

General Hospital-Health Center of Ierapetra, Internal Medicine Department, Crete

ABSTRACT

The milk-alkali syndrome or calcium-alkali syndrome was originally described before almost 80 years in patients treated with large quantities of milk and calcium for the treatment of peptic ulcer disease. The syndrome now is the third leading cause of hypercalcemia behind primary hyperparathyroidism and malignancy, because of the large number of patients who take calcium and vitamin D for the prevention and treatment of osteoporosis. We present a case of milk-alkali syndrome in a patient with postoperative hypoparathyroidism who was on replacement therapy with calcium carbonate and alfa-calcidol and presented with hypercalcemia, renal failure and metabolic alkalosis, which is the hallmark triad of milk-alkali syndrome.

Keywords: Milk-alkali syndrome, hypoparathyroidism

Citation

C. Dolapsakis, K. Milaki, M. Bachlitzanaki. Milk-alkali syndrome in a patient with postoperative hypoparathyroidism. Report of a case. Scientific Chronicles 2014;19(2): 185-189.